

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-10759

(43)公開日 平成7年(1995)1月13日

(51)Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/565	A C V	9454-4C		
	A C Z	9454-4C		
	A E E	9454-4C		
9/70	3 4 1			
	3 5 2			

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-157074

(22)出願日 平成5年(1993)6月28日

(71)出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72)発明者 黒田 広志

大阪府茨木市見付山2-1-6

(72)発明者 東 正人

大阪府三島郡島本町若山台1-3-3

(54)【発明の名称】 経皮吸収製剤

(57)【要約】

【目的】長期間均一に17-β-エストラジオール(エステル体)、必要に応じて酢酸ノルエチステロン(エステル体)を角質を有する皮膚を通して供給することのできる、皮膚刺激性に優れ、かつ皮膚貼付性に優れた経皮吸収製剤を提供することにある。

【構成】支持体の一面に、粘着剤100重量部、17-β-エストラジオールおよびその17-エステル体よりなる群から選ばれた一種以上の薬物1~6重量部、ならびに経皮吸収促進剤からなる粘着剤層が積層されている。上記粘着剤が2-エチルヘキシル(メタ)アクリレートおよびドデシル(メタ)アクリレートよりなる群から選ばれた二種以上のアクリレート化合物からなるアクリル系共重合体であり、上記経皮吸収促進剤が炭素数8~16の脂肪族モノカルボン酸とモノまたはジエタノールアミンとの反応生成物である脂肪酸アミド1~5重量部および炭素数10~18の高級脂肪酸と炭素数1~18のアルコールとの反応生成物である高級脂肪酸エステル1~20重量部からなる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】支持体の一面に、粘着剤 100 重量部、17- β -エストラジオールおよびその 17-エステル体よりなる群から選ばれた一種以上の薬物 1~6 重量部、ならびに経皮吸収促進剤からなる粘着剤層が積層されている経皮吸収製剤であって、上記粘着剤が 2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートおよびドデシル（メタ）アクリレートよりなる群から選ばれた二種以上のアクリレート化合物からなるアクリル系共重合体であり、上記経皮吸収促進剤が炭素数 8~16 の脂肪酸モノカルボン酸とモノまたはジエタノールアミンとの反応生成物である脂肪酸アミド 1~5 重量部および炭素数 10~18 の高級脂肪酸と炭素数 1~18 のアルコールとの反応生成物である高級脂肪酸エステル 1~20 重量部からなることを特徴とする経皮吸収製剤。

【請求項 2】粘着剤層に、さらに、ノルエチステロンおよびそのエステル体よりなる群から選ばれた一種以上の薬物 1~6 重量部添加されてなる請求項 1 記載の経皮吸収製剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は経皮吸収製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】17- β -エストラジオール（エステル体）は、エストロゲンの一種であり、更年期障害の軽減効果や骨粗鬆症、月経異常などに有効であることが知られている。また、ノルエチステロン（エステル体）は、プロゲステゲンの一種であり、避妊効果や更年期障害の軽減効果などが知られている。さらに、17- β -エストラジオール（エステル体）とノルエチステロン（エステル体）との共投与が避妊効果や更年期障害の軽減に有効であることも知られている（特開昭 61-93119 号公報、特開昭 62-153219 号公報等）。

【0003】しかしながら、このようなプロゲステゲンは副作用が大きいため、大量投与すると、脳血栓、脳梗塞、動脈硬化、狭心症、心筋梗塞等の原因となるという欠点を有していた。また、エストロゲンは、大量に連続投与すると子宮内膜症、子宮癌等の発生リスクが増加すると共に、脂質代謝系、血液凝固系、心血管系等に悪影響を及ぼすという欠点があった。更に、経口投与した場合は、注射した場合と比較して薬効が非常に低いという欠点があった。

【0004】この欠点を解消するため、経皮吸収させることにより徐放化する方法が種々報告されている。例えば、特表平 2-500740 号公報には、シリコン系ポリマー基剤中にエストロゲン〔例えば、17- β -エストラジオール（エステル体）〕とプロゲステゲン〔例えば、ノルエチステロン（エステル体）〕を含有する経皮吸収製剤が提案され、特開平 3-220121 号公報には、アクリル酸エステル系ポリマー基剤中にエストロ

ゲン〔例えば、17- β -エストラジオール（エステル体）〕を含有する経皮吸収製剤が提案されている。

【0005】しかしながら、上記 2 つの製剤においては、17- β -エストラジオール、ノルエチステロン等を用いた場合、血中への吸収性が速いため徐放性が十分ではないという欠点を有しており、これらのエステルを用いた場合においても、初期は徐放性が発揮されるが、皮膚代謝によって 17- β -エストラジオール、ノルエチステロン等に変化するので結果的に徐放性が十分でなくなるという欠点を有していた。

【0006】また、特表平 3-502925 号公報には、（メタ）アクリル酸エステル共重合体、エストラジオール、ならびに、イソプロピルミリスチレートおよびグリセリルモノラウレートよりなる皮膚透過向上剤からなる感圧接着剤皮膜が支持体の一面に設けられた経皮吸収製剤が提案されているが、この経皮吸収製剤においては、徐放性は向上するものの、単位面積当たりの薬物の経皮吸収量が十分でなく、薬物を必要量吸収させるためには皮膚への貼付面積を大きくする必要があり、その結果、貼付時に違和感を生じたり、皮膚刺激による紅斑を生じたりすることがあった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記欠点を鑑みてなされたものであって、その目的とするところは、長期間均一に、17- β -エストラジオール（エステル体）を、必要に応じて、ノルエチステロン（エステル体）と共に、角質を有する皮膚を通して供給することのできる、経皮吸収性に優れ、かつ皮膚刺激性に優れた経皮吸収製剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

【0009】本発明で使用される支持体としては、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル-酸化炭素共重合体、エチレン-ブチルアクリレート-酸化炭素共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等の樹脂フィルム、アルミニウムシートなどが挙げられ、これらの積層シートであってもよく、織布や不織布と積層されてもよい。

【0010】本発明で使用される粘着剤は、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレートおよびドデシル（メタ）アクリレートよりなる群から選ばれた二種以上のアクリレート化合物からなるアクリル系共重合体であり、例えば、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレートおよびドデシルメタクリレートを構成成分とするアクリル系共重合体が好適に使用される。上記 2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキ

シルメタクリレートおよびドデシルメタクリレートの含有量は、多くなっても少なくなっても、薬物（17- β -エストラジオールおよびその17-エステル体）との相溶性のバランスがくずれ、相溶性がよすぎる場合は薬物の徐放性が低下し、相溶性が悪い場合は粘着剤の粘着力が低下するので、上記アクリル系共重合中、2-エチルヘキシルアクリレートは3~60重量%が好ましく、2-エチルヘキシルメタクリレートは35~90重量%が好ましく、ドデシルメタクリレートは2~30重量%が好ましい。上記アクリル系共重合体は、薬物との相溶性のバランスがくずれない範囲で多官能性モノマーが添加されてもよく、多官能性モノマーとしては、例えば、

1, 6-ヘキサングリコールジメタクリレート、テトラエチレングリコールジアクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート等が挙げられ、その含有量は上記アクリル系共重合体中0.005~0.5重量%が好ましい。

【0011】本発明で使用する粘着剤を調製するには、通常、重合開始剤の存在下で所要モノマーの溶液重合を行う。ただし、重合形態はこれに限定されない。また、重合反応条件は主としてモノマーの種類により適宜選定される。溶液重合を行う場合、例えば、所要モノマーの所定量に、酢酸エチルまたはその他の一般的な重合溶媒を加え、攪拌装置および冷却還流装置を備えた反応器中で、アゾビス系、過酸化系等の重合開始剤の存在下、窒素雰囲気中で70~90℃、8~40時間反応させればよい。なお、上記モノマーおよび溶媒は一括投入してもよいし、適宜分割投入してもよい。重合開始剤は反応の進行状況に応じて、適宜分割投入するのが好ましい。上記アゾビス系重合開始剤としては、例えば、2, 2'-アゾビス-*i*-s-o-ブチロニトリル、1, 1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)、2, 2'-アゾビス-(2, 4-ジメチルバレロニトリル)等があげられ、過酸化系重合開始剤としては、例えば、過酸化ラウロイル、過酸化ベンゾイル、ジ(ter-ブチル)パーオキサイド等があげられる。

【0012】本発明で使用する薬物は、17- β -エストラジオールおよびその17-エステル体よりなる群から選ばれ、エステル体はモノエステルであってもよいし、ジエステルであってもよい。上記17- β -エストラジオールのエステル体は、17- β -エストラジオールを酸でエステル化することにより得られ、酸としては酢酸、吉草酸、安息香酸、プロピオン酸、ウンデシレン酸、エナント酸等の有機モノカルボン酸が挙げられる。

【0013】上記薬物の添加量は、少なくなると必要な皮膚透過量が得られず薬効がなくなり、多くなると基剤中に結晶が析出して皮膚透過量が低下し、薬効が悪くなるので、前記粘着剤100重量部に対して1~6重量部に制限される。

【0014】本発明で使用する経皮吸収促進剤は、脂

肪族モノカルボン酸とモノまたはジエタノールアミンとの反応生成物である脂肪酸アミドおよび高級脂肪酸とアルコールとの反応生成物である高級脂肪酸エステルよりなる。

【0015】上記脂肪酸アミドは、脂肪族モノカルボン酸とモノまたはジエタノールアミンとの反応生成物であり、該脂肪族モノカルボン酸は、炭素数が小さくなると揮発性が増して製剤化しにくくなるとともに、皮膚への移行性が大きく身体に害を与えるようになり、炭素数が大きくなると粘着剤に対する溶解性が低下して製剤化しにくくなるので、その炭素数は8~16に限定され、脂肪族モノカルボン酸としては、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等が挙げられる。上記脂肪酸アミドとしては、ラウリン酸モノ(ジ)エタノールアミドが好適に使用され、その添加量は、少なくなると経皮吸収促進効果が得られなくなり、多くなると粘着剤の粘着性が低下するので、前記粘着剤100重量部に対して1~5重量部に限定される。

【0016】上記高級脂肪酸エステルは、高級脂肪酸とアルコールとの反応生成物であり、該高級脂肪酸は、炭素数が小さくなると揮発性が増して製剤化しにくくなるとともに、製剤の保存安定性が低下し、炭素数が大きくなると経皮吸収促進効果が低下するので、その炭素数は10~18に限定され、高級脂肪酸としては、例えば、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等の飽和脂肪族モノカルボン酸；パルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸等の不飽和脂肪族モノカルボン酸およびセバシン酸等の飽和脂肪族ジカルボン酸が挙げられる。

【0017】また、上記アルコールは、炭素数が大きくなると経皮吸収促進効果が低下するので、1~20に限定され、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ペンチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、デシルアルコール、セチルアルコール等の脂肪族飽和アルコールが挙げられる。上記高級脂肪酸エステルとしては、例えば、ミリスチン酸イソプロピルおよびパルミチン酸イソプロピルが好適に使用され、その添加量は、少なくなると経皮吸収促進効果が得られなくなり、多くなると粘着剤の粘着性が低下するので、前記粘着剤100重量部に対して1~20重量部に限定され、好ましくは3~10重量部である。

【0018】本発明で使用する粘着剤層の厚みは、特に限定されるものではないが、薄くなると薬物を多量に添加せねばならず、その結果、粘着力が低下し、厚くなると製剤中の薬物が有効に利用されなくなり、コストが上昇するだけで性能は向上しないので、10~200 μ mが好ましい。

【0019】本発明2の経皮吸収製剤は、前記粘着剤層

にさらに、ノルエチステロンおよびそのエステル体よりなる群から選ばれた一種以上の薬物が添加されてなる。上記薬物の添加量は、少なくなると必要な皮膚透過量が得られず薬効がなくなり、多くなると基剤中に結晶が析出して皮膚透過量が低下し、薬効が悪くなるので、前記粘着剤100重量部に対して1~6重量部に制限される。

【0020】本発明のテープ製剤の構成は上述の通りであり、その製造は従来公知の粘着テープの製造方法が使用できる。その代表例は溶剤塗工法であり、その他ホットメルト塗工法、エマルジョン塗工法等があげられる。溶剤塗工を行う場合、例えば、粘着剤、薬物および経皮吸収促進剤を所定量、酢酸エチル等の溶媒に溶解または分散させ、得られた液を支持体上に塗布、乾燥する方法、剥離紙上に塗布、乾燥した後、支持体上に転写する方法等が好適に使用される。

【0021】

【実施例】つきに、本発明の実施例を説明する。なお、以下「部」とあるのは「重量部」を意味する。

粘着剤A~Dの合成

表1に示した所定量のモノマーおよび酢酸エチル256.0部を攪拌装置および冷却装置付きセバブルフラスコに供給し、攪拌および窒素置換しながら70℃に昇温した。過酸化ラウロイル2.0部をシクロヘキサン100.0部に溶解した溶液を10分割し、その1をセバブルフラスコに添加して重合を開始した。重合開始後、5時間目から残部の9を1時間間隔で添加し、添加終了後さらに19時間反応した。なお、粘度調節のため*

* 反応開始後、5時間毎に酢酸エチルを27部づつ5回添加した。反応終了後、冷却し、次いで酢酸エチルを追加して固形分濃度が50重量%の粘着剤溶液を得た。

【0022】粘着剤Eの合成

表1に示した所定量のモノマーおよび酢酸エチル400.0部を攪拌装置および冷却装置付きセバブルフラスコに供給し、攪拌および窒素置換しながら70℃に昇温した。過酸化ラウロイル2.0部をシクロヘキサン100.0部に溶解した溶液を10分割し、その1をセバブルフラスコに添加して重合を開始した。重合開始後、5時間目から残部の9を1時間間隔で添加し、添加終了後さらに19時間反応した。なお、粘度調節のため反応開始後、5時間毎に酢酸エチルを50部づつ5回添加した。反応終了後、冷却し、次いで酢酸エチルを追加して固形分濃度が35重量%の粘着剤溶液を得た。

【0023】粘着剤F

ダウ・コーニング社製のシリコン系粘着剤（商品名：シラスコン355）をそのまま用いた。

【0024】粘着剤Gの合成

20 天然ゴム100部、ポリブテン20部、ポリテルペン樹脂（安原樹脂社製、商品名：YSレジンPX1150）80部、ブチルヒドロキシトルエン2部および酢酸エチル1500部を攪拌装置および冷却装置付きセバブルフラスコに供給し、145℃に昇温して6時間攪拌して樹脂を溶解した。次いで、酢酸エチル1000部を添加して固形分16.7重量%の粘着剤を得た。

【0025】

【表1】

粘着剤		A	B	C	D	E
配	2-エチルヘキシル メタクリレート	301.0	263.4	225.8	169.3	—
	2-エチルヘキシル アクリレート	34.9	34.9	104.7	174.5	302.0
	ドデシルメタクリ レート	48.3	96.6	48.3	24.2	—
	N-ビニル-2-ピ ロリドン	—	—	—	—	98.0
合	1,6-ヘキサング リコールメタクリ レート	—	—	—	—	0.04

【0026】実施例1~18、比較例1~10

表2および表3に示した所定量の粘着剤、17-β-エストラジオール、酢酸ノルエチステロン、ラウリン酸ジエタノールアミドおよびミリスチン酸イソプロピルを容器に供給し、酢酸エチルで希釈しながらミックスローターにて18時間均一に混合して固形分（粘着剤固形分、薬物および経皮吸収促進剤の合計重量）28重量%の混合液を得た。得られた混合液を、シリコン処理されたポリエチレンテレフタレートフィルム（厚み40μm）上

に塗布、60℃で30分間乾燥して厚さ60μmの粘着剤層を形成し、次いで、厚さ50μmのポリエチレンテレフタレート・エチレン-酢酸ビニル共重合体積層フィルムのエチレン-酢酸ビニル共重合体層上に粘着剤層を転写して本発明の経皮吸収製剤を得た。

【0027】

【表2】

(単位:部)

		粘着剤 (固形分)	17β- エストラ ジオール	酢酸ノル エチステ ロン	ラウリン酸 ジエタノ ールアミド	ミリスチ ン酸イソ プロピル
実 施 例	1	A 100	4	—	4	6
	2	A 100	4	4	4	6
	3	A 100	2	—	4	6
	4	A 100	2	2	4	6
	5	A 100	4	2	4	6
	6	A 100	2	4	4	6
	7	A 100	4	—	2	6
	8	A 100	4	4	2	6
比 較 例	9	A 100	4	—	4	10
	10	A 100	4	4	4	10
	11	A 100	4	—	4	15
	12	A 100	4	4	4	15
	13	B 100	4	—	4	6
	14	B 100	4	4	4	6
	15	C 100	4	—	4	6
	16	C 100	4	4	4	6
	17	D 100	4	—	4	6
	18	D 100	4	4	4	6

【0028】

【表3】

(単位:部)

		粘着剤 (固形分)	17β- エストラ ジオール	酢酸ノル エチステ ロン	ラウリン酸 ジエタノ ールアミド	ミリスチ ン酸イソ プロピル
比 較 例	1	A 100	4	—	8	—
	2	A 100	4	—	4	25
	3	A 100	4	4	8	—
	4	A 100	4	4	4	25
	5	E 100	4	—	4	5
	6	E 100	4	4	4	5
	7	F 100	4	—	4	5
	8	F 100	4	4	4	5
	9	G 100	4	—	4	5
	10	G 100	4	—	4	5

【0029】皮膚透過量試験

実施例1～18および比較例1～10で得られた製剤を用い、図1に示した拡散セル1により、皮膚透過量(μg)を測定した。拡散セル1は、有底円筒状のレセプター槽2と、同槽2の上に配置された有底円筒状のドナー槽3から形成されている。ドナー槽3の底壁中央部には開口部4が設けられており、底壁は周囲方向に延設されフランジ5が設けられている。レセプター槽2の上部にはフランジ6が設けられ、側壁には側方に突出したサンプリング口7が取り付けられている。フランジ5とフランジ6が対向して重ね合わされ、ドナー槽3とレセプター槽2が気密状かつ同心状に積み重ねられている。ま

た、レセプター槽2の内部にはマグネット攪拌子9が入れている。

【0030】ヘアレスマウス(6週齢、雄)を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに背部皮膚を剥離し、皮下脂肪と筋層を除去して約5cm×5cmの皮膚片8を得た。得られた皮膚片8を拡散セル1のフランジ5とフランジ6との間に挟着し、ドナー層3の開口部4を皮膚片8で完全に閉じた。得られた経皮吸収貼付剤10を円形(3.14cm²)に切断し、粘着剤層が皮膚片8に接するように皮膚片8の中央部に貼付した。

10

【0031】レセプター層2にはレセプター溶液を満たし、温度37℃に保持された恒温槽内に設置し、マグネット攪拌装置によりマグネット攪拌子9を回転させて攪拌した。試験開始後、5、18、24時間に、サンプリング口7からレセプター液1mlを採取し、採取したレセプター液中の薬物量を高速クロマトグラフィにより測定した。レセプター液の採取に際しては、採取後レセプター液を補充した。また、試験はn=3で行い、平均値を計算した。結果を図2～9に示した。

20

【0032】なお、レセプター液は、NaH₂PO₄ 5×10⁻⁴mol、Na₂HPO₄ 2×10⁻⁴mol、NaCl1.5×10⁻¹mol及びゲンタマイシン10ppmが溶解された水溶液にNaOHの1N水溶液を添加してpHを7.2に調製した水溶液80部にポリエチレングリコール400を20部溶解することにより得た。

【0033】皮膚刺激性試験

実施例1～18および比較例1～10で得られた製剤、ならびに日本薬局方絆創膏(標準製剤)を用い、健康人男子10人に対して以下の試験を行い、下記判定基準(Draize法、紅斑判定基準に準拠)にて評価を行い、その最頻値の結果を表4に示した。

30

【試験法】上記製剤を5mm角にして左右上腕部に貼付し、入浴なしに48時間貼付状態を持続した後、製剤を剥離し、剥離30分後および24時間後の皮膚の状態を目視評価した。

【評価基準】

0:紅斑なし、1:非常に軽度の紅斑(やっと認められる程度)、2:明らかな紅斑、3:中程度ないし強い紅斑

【0034】皮膚貼付性試験

実施例1～18および比較例1～10で得られた製剤、ならびに日本薬局方絆創膏(標準製剤)を用い、健康人男子10人に対して以下の試験を行い、下記判定基準にて評価を行い、その結果を表4に示した。

【試験法】上記製剤を5mm角にして左右上腕部に貼付し、入浴なしに48時間貼付状態を持続した後、皮膚に対する製剤の剥がれ状態を目視評価した。

【評価基準】

5:全ての被験者で剥がれが認められなかった(20%未満の剥がれ面積許容)

50

- 4: 剥がれ面積20%以上の被験者が1~3人
 3: 剥がれ面積20%以上の被験者が半分以上(剥落1人以下)
 2: 剥がれ面積20%以上の被験者が30~80%(剥落3人以下)
 1: 剥がれ面積20%以上の被験者が全員(剥落7人以下)
 0: 8人以上の剥落が認められた
 【0035】
 【表4】

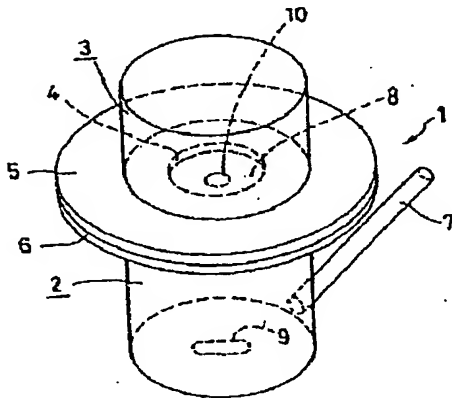
		刺激性		貼付性			刺激性		貼付性
		1*	2*				1*	2*	
実施例	1	0	0	5	実施例	15	0	0	5
	2	1	0	5		16	0	0	4
	3	0	0	4		17	0	0	5
	4	0	0	4		18	0	0	4
	5	1	0	4	比較例	1	3	2	2
	6	1	0	5		2	2	2	3
	7	0	0	5		3	3	2	2
	8	0	0	5		4	2	2	3
	9	1	0	4		5	0	0	5
	10	1	0	5		6	0	0	5
	11	1	0	5		7	2	3	1
	12	1	0	4		8	2	3	0
	13	0	0	5		9	2	2	0
	14	0	0	4		10	2	2	0

注1) 1*)剥離後 30分後の刺激性
 注2) 2*)剥離後 24時間後の刺激性
 注3) 日本薬局方規格は 30分、24時間後の刺激性が共に1、貼付性が5

【0036】

【発明の効果】本発明の経皮吸収剤の構成は上述の通りであり、特定の経皮吸収促進剤(脂肪酸アミドおよび*

【図1】



*高級脂肪酸エステル)を特定量含有するから、長期間均一に17-β-エストラジオール(17-βエステル体)、必要に応じて、ノルエチステロン(エステル体)を皮膚を通して供給することができ、かつ皮膚に対する刺激性が低く、しかも貼付性に優れる。

【0037】

【図面の簡単な説明】

【図1】皮膚透過性試験に用いた拡散セルの斜視図である。

10 【図2】実施例1~4および比較例1、2の透過試験(17-β-エストラジオール)の結果を示すグラフである。

【図3】実施例5~8および比較例3、4の透過試験(17-β-エストラジオール)の結果を示すグラフである。

【図4】実施例9~11および比較例5、6の透過試験(17-β-エストラジオール)の結果を示すグラフである。

20 【図5】実施例12~14および比較例7、8の透過試験(17-β-エストラジオール)の結果を示すグラフである。

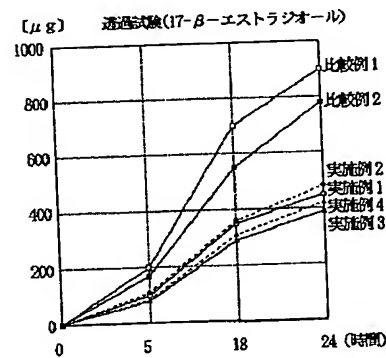
【図6】実施例15~18および比較例9、10の透過試験(17-β-エストラジオール)の結果を示すグラフである。

【図7】実施例2、4~6および比較例3、4の透過試験(酢酸ノルエチステロン)の結果を示すグラフである。

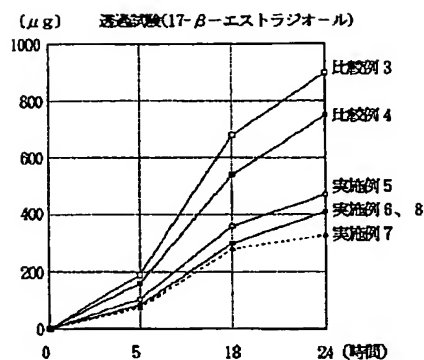
【図8】実施例8、10、12、14および比較例6、8の透過試験(酢酸ノルエチステロン)の結果を示すグラフである。

30 【図9】実施例16、18および比較例10の透過試験(酢酸ノルエチステロン)の結果を示すグラフである。

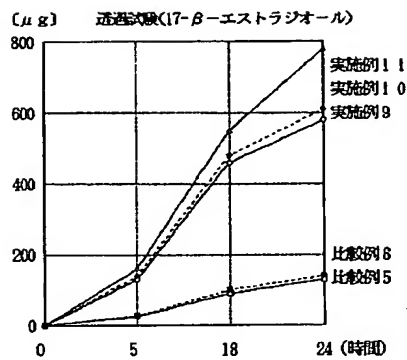
【図2】



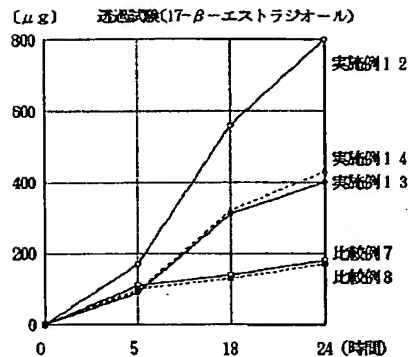
【図3】



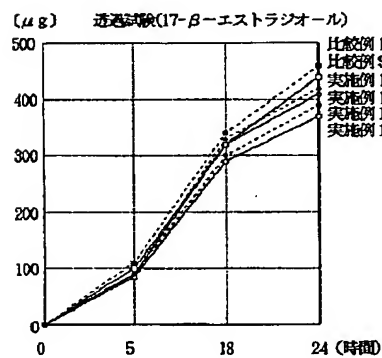
【図4】



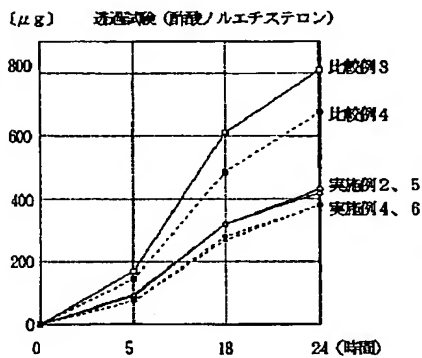
【図5】



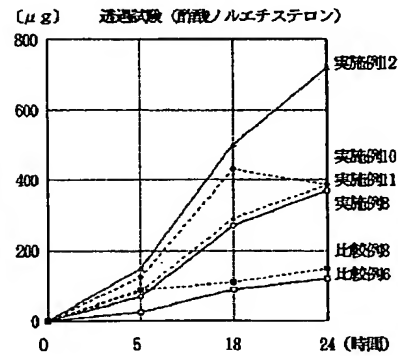
【図6】



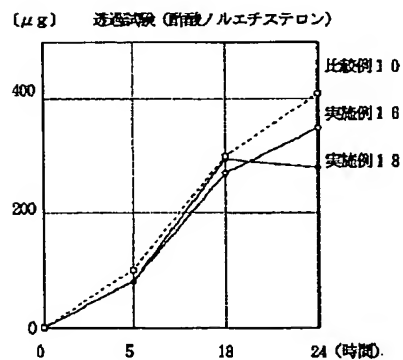
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A61K 9/70

47/14

識別記号

363

364

片内整理番号

E

F I

技術表示箇所

特開平7-10759

(8)

47/16

E

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-010759

(43)Date of publication of application : 13.01.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/565

A61K 31/565

A61K 31/565

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 9/70

A61K 47/14

A61K 47/16

(21)Application number : 05-157074

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 28.06.1993

(72)Inventor : KURODA HIROSHI
AZUMA MASATO

(54) PERCUTANEOUS ABSORPTION PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a percutaneous absorption pharmaceutical preparation, capable of uniformly supplying 17- β -estradiol (ester derivative) and, as necessary, norethisterone acetate (ester derivative) through the skin having keratin for a long period and low in skin irritancy and applicability to the skin.

CONSTITUTION: This percutaneous absorption pharmaceutical preparation contains a tacky agent layer, composed of 100 pts.wt. tacky agent, 1-6 pts.wt. one or more medicines selected from the group consisting of 17- β -estradiol and a 17-ester derivative thereof and a percutaneous absorbefacient and laminated to one surface of a support. The tacky agent is an acrylic copolymer composed of two or more acrylate compounds selected from the group consisting of 2-ethylhexyl (meth)acrylate and dodecyl (meth)acrylate and the percutaneous absorbefacient is composed of 1-5 pts.wt. fatty acid amide which is a reactional product of an 8-16C aliphatic monocarboxylic acid with a mono- or diethanolamine and 1-20 pts.wt. higher fatty acid ester that is a reactional product of a 10-18C higher fatty acid with a 1-18C alcohol.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 29.11.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3547774

[Date of registration] 23.04.2004

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The drug 1 more than a kind chosen from the group which becomes the whole surface of a base material from the binder 100 weight section, 17-beta-estradiol, and its 17-ester object - 6 weight sections, And it is the percutaneous absorption pharmaceutical preparation with which the laminating of the binder layer which consists of penetration enhancer is carried out. It is the acrylic copolymer which consists of two or more sorts of acrylate compounds chosen from the group which the above-mentioned binder becomes from 2-ethylhexyl (meta) acrylate and dodecyl (meta) acrylate. The above-mentioned penetration enhancer Consisting of higher-fatty-acid ester 1 which is the resultant of the higher fatty acid of the fatty-acid amide 1 which is a resultant with the aliphatic series monocarboxylic acid of carbon numbers 8-16, monochrome, or diethanolamine - 5 weight sections, and carbon numbers 10-18, and the alcohol of carbon numbers 1-18 - the 20 weight sections Percutaneous absorption pharmaceutical preparation by which it is characterized.

[Claim 2] Percutaneous absorption pharmaceutical preparation according to claim 1 with which it comes to carry out drug 1-6 weight section addition of [more than a kind chosen from the group which becomes a binder layer from norethisterone and its ester object further]

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to percutaneous absorption pharmaceutical preparation.

[0002]

[Description of the Prior Art] 17-beta-estradiol (ester object) is a kind of estrogen, and it is known that it is effective in the mitigation effectiveness of menopausal disorders, osteoporosis, an emmeniopathy, etc. Moreover, norethisterone (ester object) is a kind of the progestogen and the contraceptive effectiveness, the mitigation effectiveness of menopausal disorders, etc. are known. Furthermore, it is known that coadministration with 17-beta-estradiol (ester object) and norethisterone (ester object) is also effective in mitigation of the contraceptive effectiveness or menopausal disorders (JP,61-93119,A, JP,62-153219,A, etc.).

[0003] However, since such progestogen had the large side effect, when extensive administration was carried out, it had the fault of becoming causes, such as cerebral thrombosis, cerebral infarction, arteriosclerosis, angina pectoris, and myocardial infarction. Moreover, estrogen had the fault of having a bad influence on a lipid metabolism system, a blood coagulation system, a cardiovascular system, etc. while generating risks, such as endometriosis and a uterine cancer, increased, when repetitive administration was carried out in large quantities. Furthermore, when it administered orally, there was a fault that drug effect was very low as compared with the case where it injects.

[0004] In order to cancel this fault, the approach of gradual-release-izing is variously reported by by carrying out percutaneous absorption. For example, estrogen [for example, 17-beta-estradiol (ester object)] and the percutaneous absorption pharmaceutical preparation containing the progestogen [for example, norethisterone

(ester object)] are proposed by the ***** No. 500740 [two to] official report in a silicon system polymer basis, and the percutaneous absorption pharmaceutical preparation which contains estrogen [for example, 17-beta-estradiol (ester object)] in an acrylic ester system polymer basis is proposed at JP,3-220121,A.

[0005] However, although sustained-release is demonstrated the first stage when it has the fault that sustained-release is not enough since the absorptivity to the inside of blood is quick when 17-beta-estradiol, norethisterone, etc. are used, and these ester is used in the two above-mentioned pharmaceutical preparation Since it changed with skin metabolic turnovers to 17-beta-estradiol, norethisterone, etc., it had the fault of sustained-release becoming less enough as a result.

[0006] In a ***** No. 502925 [three to] official report, moreover, an acrylic ester (meta) copolymer, Although the percutaneous absorption pharmaceutical preparation with which the pressure sensitive adhesive coat which consists of a skin transparency improver which consists of estradiol, isopropyl myristylate, and glyceryl mono-laurate was prepared in the whole surface of a base material is proposed Although sustained-release improves in this percutaneous absorption pharmaceutical preparation, the amount of percutaneous absorption of the drug per unit area is not enough. In order to carry out initial-complement absorption of the drug, pasting area to the skin needed to be enlarged, consequently sense of incongruity might be produced at the time of pasting, and erythema by skin stimulus might be produced.

[0007]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The place which this invention is made in view of the above-mentioned fault, and is made into the purpose is for a long period of time to offer the percutaneous absorption pharmaceutical preparation which can supply 17-beta-estradiol (ester object) to homogeneity through the skin which has keratin with norethisterone (ester object) if needed and which was excellent in percutaneous absorption and was excellent in skin irritation.

[0008]

[Means for Solving the Problem]

[0009] As a base material used by this invention, resin films, such as a cellulose acetate, ethyl cellulose, polyethylene, polypropylene, polyvinyl chloride, and vinyl acetate-vinyl chloride copolymer, an ethylene-vinylacetate copolymer, an ethylene-vinyl acetate-1 carbon-monoxide copolymer, an ethylene-butyl acrylate-1 carbon-monoxide copolymer, a polyvinylidene chloride, polyurethane, nylon, polyethylene terephthalate, and polybutylene terephthalate, an aluminium sheet, etc. are mentioned, you may be these laminating sheets and a laminating may be carried out to textile fabrics or a nonwoven

fabric, for example.

[0010] The acrylic copolymer which the binder used by this invention is an acrylic copolymer which consists of two or more sorts of acrylate compounds chosen from the group which consists of 2-ethylhexyl (meta) acrylate and dodecyl (meta) acrylate, for example, makes a constituent 2-ethylhexyl acrylate, 2-ethylhexyl methacrylate, and dodecyl methacrylate is used suitably. The content of the above-mentioned 2-ethylhexyl acrylate, 2-ethylhexyl methacrylate, and dodecyl methacrylate Even if it increases and decreases, the balance of compatibility with a drug (17-beta-estradiol and its 17-ester object) collapses. Since sustained-release [of a drug] falls, and the adhesion of a binder declines when compatibility is bad when compatibility is too good 3 - 60 % of the weight of 2-ethylhexyl acrylate is desirable during the above-mentioned acrylic copolymerization, 2-ethylhexyl methacrylate has 35 - 90 desirable % of the weight, and dodecyl methacrylate has 2 - 30 desirable % of the weight. A polyfunctional monomer may be added in the range in which the balance of compatibility with a drug does not collapse, 1, 6-hexane glycol dimethacrylate, tetraethylene glycol diacrylate, trimethylolpropane triacrylate, etc. are mentioned as a polyfunctional monomer, for example, and, as for the above-mentioned acrylic copolymer, the content has 0.005 - 0.5 desirable % of the weight among the above-mentioned acrylic copolymer.

[0011] In order to prepare the binder used by this invention, the solution polymerization of a necessary monomer is usually performed under existence of a polymerization initiator. However, a polymerization gestalt is not limited to this. Moreover, a polymerization reaction condition is mainly suitably selected by the class of monomer. What is necessary is to add ethyl acetate or other common polymerization solvents to the specified quantity of a necessary monomer, and just to make 70-90 degrees C react by nitrogen-gas-atmosphere mind under existence of polymerization initiators, such as an azobis system and a peroxide system, in the reactor equipped with stirring equipment and cooling reflux equipment for 8 to 40 hours, when performing solution polymerization. In addition, the above-mentioned monomer and a solvent may carry out a package injection, and may carry out separate charging suitably. As for a polymerization initiator, it is desirable to carry out separate charging suitably according to the advance situation of a reaction. As the above-mentioned azobis system polymerization initiator, azobis (cyclohexane-1-carbonitrile), and 2 and 2'-azobis-iso-butyronitrile, 1, and 1 '2, 2'-azobis - (2,4-dimethylvaleronitrile) etc. is raised, and lauroyl peroxide, a benzoyl peroxide, JI (ter-butyl) peroxide, etc. are raised as a peroxide system polymerization initiator, for example.

[0012] The drug used by this invention may be chosen from the group which consists of

17-beta-estradiol and its 17-ester object, and an ester object may be monoester and may be diester. The ester object of the above-mentioned 17-beta-estradiol is acquired by esterifying 17-beta-estradiol from an acid, and organic monocarboxylic acid, such as an acetic acid, a valeric acid, a benzoic acid, a propionic acid, undecylenic acid, and enanthic acid, is mentioned as an acid.

[0013] Since a crystal will deposit, the amount of skin transparency will fall into a basis and drug effect will worsen if the required amount of skin transparency will not be obtained, but drug effect will be lost, if it decreases, and it increases, the addition of the above-mentioned drug is restricted to 1 - 6 weight section to said binder 100 weight section.

[0014] The penetration enhancer used by this invention consists of higher-fatty-acid ester which is the resultant of the fatty-acid amide and higher fatty acid which are a resultant with aliphatic series monocarboxylic acid, monochrome, or diethanolamine, and alcohol.

[0015] The above-mentioned fatty-acid amide is a resultant with aliphatic series monocarboxylic acid, monochrome, or diethanolamine. This aliphatic series monocarboxylic acid If a carbon number becomes small, while volatility's increasing and being [pharmaceutical preparation] hard coming-izing Since the solubility over a binder will fall and it will be [pharmaceutical preparation] hard coming-izing if the translatability to the skin comes to do damage to the body greatly and a carbon number becomes large The carbon number is limited to 8-16, and a caprylic acid, a capric acid, a lauric acid, a myristic acid, a palmitic acid, etc. are mentioned as aliphatic series monocarboxylic acid, for example. Since the adhesiveness of a binder will fall if a percutaneous absorption facilitatory effect will no longer be acquired if a lauric-acid monochrome (**) ethanol amide is used suitably and the addition decreases as the above-mentioned fatty-acid amide, and it increases, it is limited to 1 - 5 weight section to said binder 100 weight section.

[0016] The above-mentioned higher-fatty-acid ester is the resultant of a higher fatty acid and alcohol. This higher fatty acid If a carbon number becomes small, while volatility's increasing and being [pharmaceutical preparation] hard coming-izing Since the preservation stability of pharmaceutical preparation falls, and a percutaneous absorption facilitatory effect will fall if a carbon number becomes large, the carbon number is limited to 10-18. As a higher fatty acid For example, saturation aliphatic series monocarboxylic acid, such as a capric acid, a lauric acid, a myristic acid, a palmitic acid, and stearin acid; Palmitoleic acid, Saturation aliphatic series dicarboxylic acid, such as partial saturation aliphatic series monocarboxylic acid, such as oleic acid,

a vaccenic acid, linolic acid, and a linolenic acid, and a sebacic acid, is mentioned.

[0017] Moreover, if a carbon number becomes large, since a percutaneous absorption facilitatory effect falls, it will be limited to 1-20, for example, as for the above-mentioned alcohol, aliphatic series saturated alcohol, such as methyl alcohol, ethyl alcohol, propyl alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, pentyl alcohol, hexyl alcohol, heptyl alcohol, octyl alcohol, decyl alcohol, and cetyl alcohol, is mentioned. As the above-mentioned higher-fatty-acid ester, myristic-acid isopropyl and palmitic-acid isopropyl are used suitably, and since the adhesiveness of a binder will fall if a percutaneous absorption facilitatory effect will no longer be acquired if it decreases, and it increases, the addition is limited to 1 - 20 weight section to said binder 100 weight section, and is 3 - 10 weight section preferably, for example.

[0018] Since the engine performance will not improve only by the drug in pharmaceutical preparation no longer being used effectively, and cost going up if a drug must be added so much if it becomes thin, consequently adhesion declines and it becomes thick, although especially the thickness of the binder layer used by this invention is not limited, 10-200 micrometers is desirable.

[0019] It comes to add the drug more than a kind chosen from the group to which the percutaneous absorption pharmaceutical preparation of this invention 2 becomes said binder layer from norethisterone and its ester object further. Since a crystal will deposit, the amount of skin transparency will fall into a basis and drug effect will worsen if the required amount of skin transparency will not be obtained, but drug effect will be lost, if it decreases, and it increases, the addition of the above-mentioned drug is restricted to 1 - 6 weight section to said binder 100 weight section.

[0020] The configuration of the tape pharmaceutical preparation of this invention is as above-mentioned, and the manufacture can use the manufacture approach of well-known adhesive tape conventionally. The example of representation is a solvent coating method, in addition a hot melt coating method, an emulsion coating method, etc. are raised. When performing solvent coating, solvents, such as the specified quantity and ethyl acetate, are made to dissolve or distribute a binder, a drug, and penetration enhancer, and after applying and drying on the approach of applying on a base material and drying the obtained liquid, and a releasing paper, the approach of imprinting on a base material etc. is used suitably.

[0021]

[Example] Below, the example of this invention is explained. In addition, that it is with the "section" below means the "weight section." the monomer of the specified quantity and the ethyl-acetate 256.0 section which were shown in the synthetic table 1 of binder

A-D -- a separable flask with stirring equipment and a cooling system -- supplying -- stirring -- and the temperature up was carried out to 70 degrees C, carrying out a nitrogen purge. The solution which dissolved the lauroyl peroxide 2.0 section in the cyclohexane 100.0 section was divided into ten, the 1 was added to the separable flask, and the polymerization was started. After polymerization initiation, from the 5th hour, 9 of the remainder was added with one time interval, and it reacted after addition termination for further 19 hours. In addition, it added ethyl acetate at a time 27-section 5 times every 5 hours after reaction initiation for viscosity accommodation. After reaction termination, it cooled, subsequently ethyl acetate was added, and the binder solution whose solid content concentration is 50 % of the weight was obtained.

[0022] the monomer of the specified quantity and the ethyl-acetate 400.0 section which were shown in the synthetic table 1 of Binder E -- a separable flask with stirring equipment and a cooling system -- supplying -- stirring -- and the temperature up was carried out to 70 degrees C, carrying out a nitrogen purge. The solution which dissolved the lauroyl peroxide 2.0 section in the cyclohexane 100.0 section was divided into ten, the 1 was added to the separable flask, and the polymerization was started. After polymerization initiation, from the 5th hour, 9 of the remainder was added with one time interval, and it reacted after addition termination for further 19 hours. In addition, it added ethyl acetate at a time 50-section 5 times every 5 hours after reaction initiation for viscosity accommodation. After reaction termination, it cooled, subsequently ethyl acetate was added, and the binder solution whose solid content concentration is 35 % of the weight was obtained.

[0023] The silicon system binder (trade name; contest 355 milt) by binder F Dow Corning was used as it was.

[0024] The synthetic natural rubber 100 section of Binder G, the polybutene 20 section, the polyterpene resin (Yasuhara resin company make, trade name;YS resin PX 1150) 80 section, the butylhydroxytoluene 2 section, and the ethyl-acetate 1500 section were supplied to the separable flask with stirring equipment and a cooling system, the temperature up was carried out to 145 degrees C, it stirred for 6 hours, and resin was dissolved. Subsequently, the ethyl-acetate 1000 section was added and the binder of 16.7 % of the weight of solid content was obtained.

[0025]

[Table 1]

[0026] Having supplied the binder, the 17-beta-estradiol, the acetic-acid norethisterone, lauric-acid diethanolamide, and myristic-acid isopropyl of the specified quantity shown in one to examples 1-18 and example of comparison 10 Table 2 and 3 to the container, and diluting with ethyl acetate, it mixed to homogeneity by Mick Slaughter for 18 hours, and the mixed liquor of 28 % of the weight of solid content (binder solid content, a drug, and sum total weight of penetration enhancer) was obtained. The obtained mixed liquor was dried for 30 minutes at spreading and 60 degrees C on the polyethylene terephthalate film (thickness of 40 micrometers) by which siliconizing was carried out, the binder layer with a thickness of 60 micrometers was formed, subsequently to the ethylene-vinylacetate copolymer with a thickness of 50 micrometers layer top of a polyethylene terephthalate ethylene-vinylacetate copolymer laminated film, the binder layer was imprinted and the percutaneous absorption pharmaceutical preparation of this invention was obtained.

[0027]

[Table 2]

[0028]

[Table 3]

[0029] The amount of skin transparency (mug) was measured by the diffusion cel 1 shown in drawing 1 using the pharmaceutical preparation obtained in the amount trial examples 1-18 of skin transparency, and the examples 1-10 of a comparison. The diffusion cel 1 is formed from the closed-end cylinder-like receptor tub 2 and the donor

tub 3 of the shape of a closed-end cylinder arranged on this tub 2. Opening 4 is formed in the bottom wall center section of the donor tub 3, a bottom wall is installed in the direction of a perimeter, and the flange 5 is formed. A flange 6 is formed in the upper part of the receptor tub 2, and the sampling opening 7 projected to the side is attached in the side attachment wall. A flange 5 and a flange 6 counter, it piles up, and the donor tub 3 and the receptor tub 2 are accumulated the shape of an airtight, and in the shape of a said alignment. Moreover, the magnet stirring child 9 is put into the interior of the receptor tub 2.

[0030] after slaughtering a hair loess mouse (6 weeks old, male) by cervical dislocation -- immediately -- the regions of back skin -- exfoliating -- skinfold thickness and the tunica muscularis -- removing -- about 5 -- the cmx5cm piece 8 of the skin was obtained. The obtained piece 8 of the skin was fastened between the flange 5 of the diffusion cel 1, and the flange 6, and the opening 4 of the donor layer 3 was completely closed by the piece 8 of the skin. The obtained percutaneous absorption patches 10 were cut in a circle (3.14cm²), and it stuck on the center section of the piece 8 of the skin so that a binder layer might touch the piece 8 of the skin.

[0031] The receptor solution was filled in the receptor layer 2, it installed in the thermostat held at the temperature of 37 degrees C, the magnet stirring child 9 was rotated with magnet stirring equipment, and it stirred. The amount of drugs after test initiation and in the receptor liquid which extracted and extracted 1ml of receptor liquid from the sampling opening 7 in 5 and 18 or 24 hours was measured with high speed chromatography. The receptor liquid after extraction was filled up on the occasion of extraction of receptor liquid. Moreover, the trial was performed by n= 3 and the average was calculated. The result was shown in drawing 2 -9.

[0032] In addition, receptor liquid is NaH₂PO₄ 5x10 to 4 mol, Na₂HPO₄ 2x10 to 4 mol, and 1.5x10 to 1 mol NaCl And gentamycin 10ppm 1-N water solution of NaOH is added in the dissolved water solution, and it is pH. It obtained by dissolving the 20 sections of polyethylene glycols 400 in the water-solution 80 section prepared to 7.2.

[0033] Using the pharmaceutical preparation obtained in the skin-irritation study examples 1-18 and the examples 1-10 of a comparison, and a Japanese pharmacopoeia adhesive bandage (standard pharmaceutical preparation), the following trials were performed to ten healthy people boys, the following criterion (Draize law and an erythema criterion conformity) estimated, and the result of the mode was shown in Table 4.

The [examining method] The above-mentioned pharmaceutical preparation was used as 5mm angle, after sticking on the right-and-left overarm section and maintaining a

pasting condition without bathing for 48 hours, pharmaceutical preparation was exfoliated and visual evaluation of the condition of the skin 30 minutes after exfoliation and of 24 hours after was carried out.

[Valuation basis]

0: Erythema nothing, erythema (extent accepted at last) slight in 1:emergency, 2 : whenever [clear erythema and middle / of 3:], thru/or strong erythema [0034] Using the pharmaceutical preparation obtained in the skin pasting sex-test examples 1-18 and the examples 1-10 of a comparison, and a Japanese pharmacopoeia adhesive bandage (standard pharmaceutical preparation), the following trials were performed to ten healthy people boys, the following criterion estimated, and the result was shown in Table 4.

The [examining method] The above-mentioned pharmaceutical preparation was used as 5mm angle, and after sticking on the right-and-left overarm section and maintaining a pasting condition without bathing for 48 hours, visual evaluation of the peeling condition of pharmaceutical preparation over the skin was carried out.

[Valuation basis]

5: 4 in which peeling was accepted by no test subjects (less than 20% of peeling area permission) : for the test subject of 20% or more of peeling area, the test subject of 20% or more of 1-3-person 3:peeling area is more than one half (one or less exfoliation).

2: The test subject of 20% or more of peeling area is 30 - 80% (three or less exfoliations).

1: The test subject of 20% or more of peeling area is all the members (seven or less exfoliations).

[0035] in which 0:8 or more persons' exfoliation was accepted

[Table 4]

[0036]

[Effect of the Invention] The configuration of the percutaneous absorption pharmaceutical preparation of this invention is as above-mentioned, and since it carries out the amount content of specification of the specific penetration enhancer (a fatty-acid amide and higher-fatty-acid ester), it can supply norethisterone (ester object) to homogeneity through the skin for a long period of time 17-beta-estradiol (17-beta ester object) and if needed, and stimulative [over the skin] is low, and, moreover, it is excellent in pasting nature.

[0037]

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the perspective view of the diffusion cel used for the skin translucency test.

[Drawing 2] It is the graph which shows the result of the radiographic examination (17-beta-estradiol) of examples 1-4 and the examples 1 and 2 of a comparison.

[Drawing 3] It is the graph which shows the result of the radiographic examination (17-beta-estradiol) of examples 5-8 and the examples 3 and 4 of a comparison.

[Drawing 4] It is the graph which shows the result of the radiographic examination (17-beta-estradiol) of examples 9-11 and the examples 5 and 6 of a comparison.

[Drawing 5] It is the graph which shows the result of the radiographic examination (17-beta-estradiol) of examples 12-14 and the examples 7 and 8 of a comparison.

[Drawing 6] It is the graph which shows the result of the radiographic examination (17-beta-estradiol) of examples 15-18 and the examples 9 and 10 of a comparison.

[Drawing 7] It is the graph which shows the result of the radiographic examination (acetic-acid norethisterone) of examples 2, 4-6 and the examples 3 and 4 of a comparison.

[Drawing 8] It is the graph which shows the result of the radiographic examination (acetic-acid norethisterone) of examples 8, 10, 12, and 14 and the examples 6 and 8 of a comparison.

[Drawing 9] It is the graph which shows the result of the radiographic examination (acetic-acid norethisterone) of examples 16 and 18 and the example 10 of a comparison.

[Translation done.]

THIS PAGE BLANK (USPTO)